

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

1/5/1

000775773

WPI Acc No: 71-17418S/197110

Antidepressive thiazolopyrimidines

Patent Assignee: BAXTER LAB INC (BAXT)

Number of Countries: 004 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 2038922	A						197110 B
US 3660405	A						197221
GB 1285268	A						197233
US 3745217	A						197331
CA 933922	A						197340
US 3769287	A						197346
US 3772290	A						197347

Priority Applications (No Type Date): US 69849899 A 19690813

Abstract (Basic): DE 2038922 A

Ring substd. thiazolopyrimidines (I) (where R is 1-4C alkyl or allyl) exert a strong antidepressive activity on the C.N.S. and exhibit good antibartiturate effect. They are prepared by reacting a uracilthourea (II) with H₂O₂ or with Br₂, or by reacting 6-amino-1,3-dimethyl-uracil with an isocyanate RNCS and dimethylsulphoxide.

Title Terms: ANTIDEPRESSANT

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): C07D-091/42

File Segment: CPI

DERWENT WPI (Dialog® File 351): (c)1999 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

© 1998 The Dialog Corporation plc



Offenlegungsschrift 2038 922

Aktenzeichen: P 20 38 922.4

Anmeldetag: 5. August 1970

Offenlegungstag: 4. März 1971

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 13. August 1969

Land: V. St. v. Amerika

Aktenzeichen: 849899

Bezeichnung: Organische Thiazolopyrimidine

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Baxter Laboratories Inc., Morton Grove, Ill. (V. St. A.)

Vertreter: Schalk, W., Dr.; Wirth, P., Dipl.-Ing.;
Dannenberg, G. E. M., Dipl.-Ing.; Schmied-Kowarzik, V., Dr.;
Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Patentanwälte, 6000 Frankfurt

Als Erfinder benannt: Berger, Arthur, Skokie, Ill. (V. St. A.);
~~Berges~~, Edeltraut E., 7032 Sindelfingen
Borgaes

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

2038922
DR. W. SCHALK · DIPL.-ING. P. WIRTH · DIPL.-ING. G. DANNENBERG
DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD

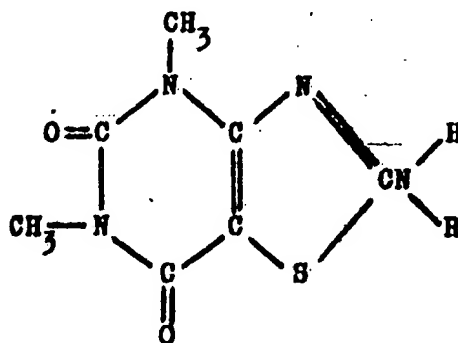
6 FRANKFURT AM MAIN
GR. ESCHENHEIMER STR. 39

SK/Eh
B-165

Baxter Laboratories, Inc.
Morton Grove, Ill. / USA

Organische Thiazolopyrimidine

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf organische Thiazolopyrimidine, und sie betrifft insbesondere ringsubstituierte Thiazolopyrimidine der folgenden allgemeinen Formel:



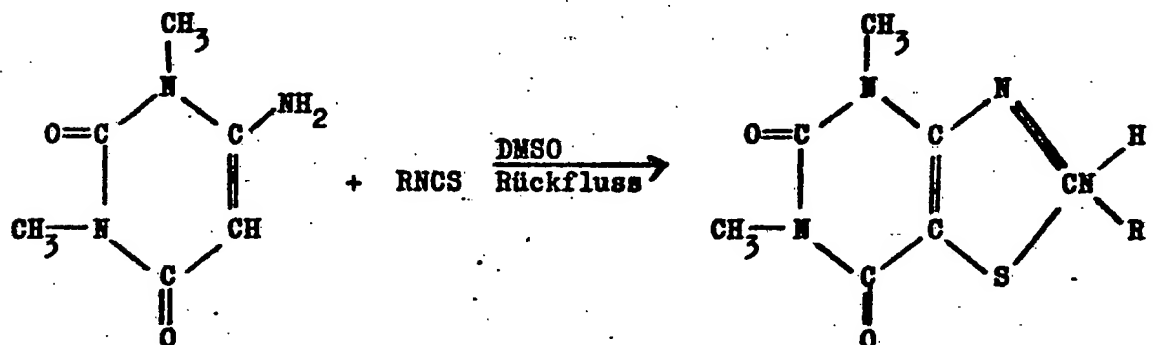
in der R für eine niedrige Alkylgruppe mit 1 bis etwa 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Allylgruppe steht.

109810/2248

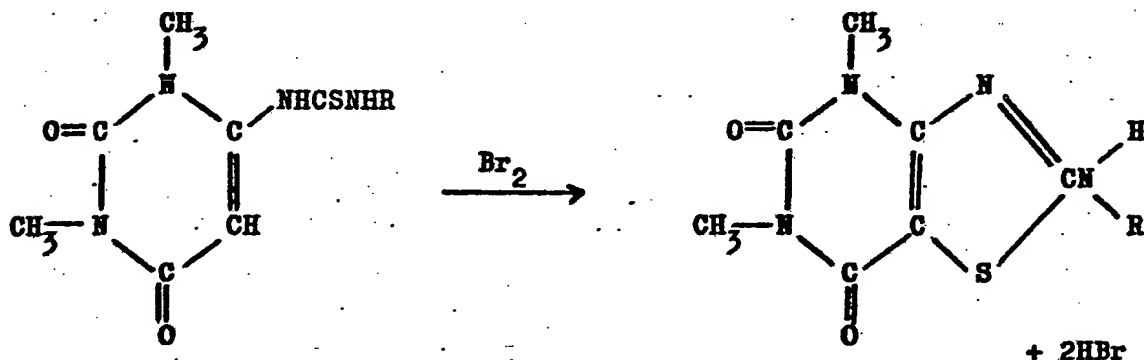
Die erfindungsgemässen Verbindungen üben eine starke anti-depressive Wirkung auf das zentrale Nervensystem aus. Versuche mit Mäusen und Hunden haben gezeigt, dass diese Verbindungen die Fähigkeit besitzen, Tiere wiederzubeleben, denen grosse Dosen an Barbituraten verabfolgt wurden. Die erfindungsgemässen Verbindungen eignen sich bei diesen und anderen Tieren sowie bei Menschen als Antagonisten für Narkotika, Barbiturate und Anästhetika und als psychomotorische und respirative Stimulantien. Die bisher noch nicht beschriebenen, neuen Verbindungen zeigen einen sehr guten Barbiturat-Antagonismus. Bestimmte Analoge der erfindungsgemässen Verbindungen, die anstelle von Methylgruppen Wasserstoffatome an den Ring-Stickstoffatomen der Uracilgruppe aufweisen, besitzen gemäss der britischen Patentschrift 713 652 antimikrobielle Eigenschaften; andere Analoge, die anstelle von Aminogruppen an dem Ring-Kohlenstoff der Thiazolgruppe Carbonsäuregruppen aufweisen, werden in der USA-Patentschrift 3 155 665 als Verbindungen mit hypotensiver, diuretischen und entzündungshemmenden Eigenschaften beschrieben. Von keiner dieser Verbindungen ist jedoch bekannt, dass sie Antidepressionsmittel für das zentrale Nervensystem sind.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Thiazolopyrimidine kann in verschiedener Weise erfolgen:

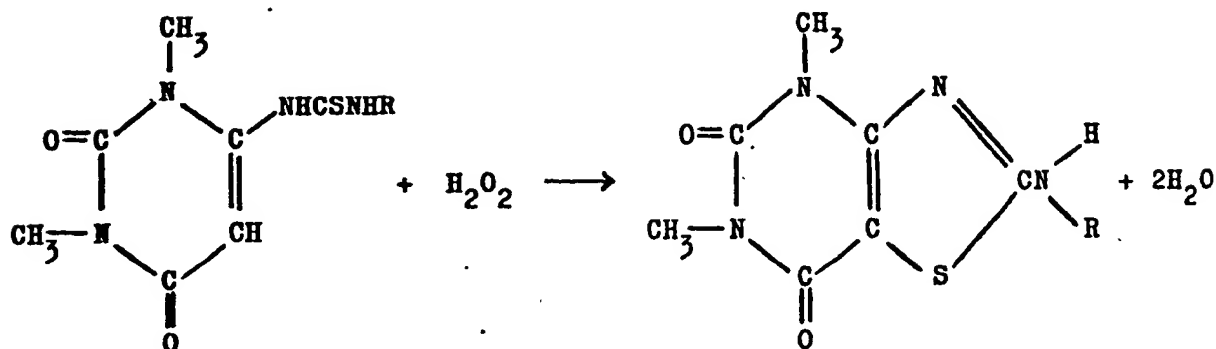
1. Durch Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit einem entsprechenden Isothiocyanat unter Verwendung von Dimethylsulfoxid als Oxydationsmittel bei Rückflusstemperatur gemäss folgender Gleichung:



2. Durch Umsetzung von Uracilthioharnstoffen mit Brom gemäss folgender Gleichung:



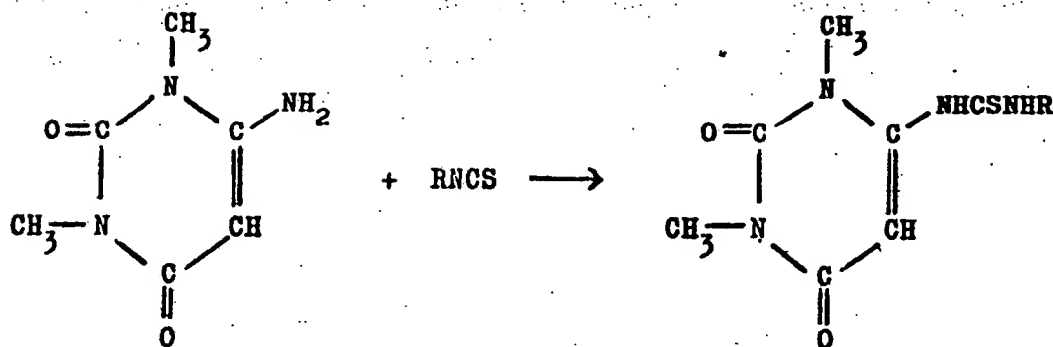
3. Durch Umsetzung von Uracilthioharnstoffen mit Wasserstoffperoxyd
gemäss folgender Gleichung:



In jeder dieser Gleichungen besitzt R die bereits obengenannte Bedeutung.

Die Herstellung der als Ausgangsmaterialien für die erfindungsgemässen Thiazolopyrimidine verwendeten Uracilthioharnstoffe kann erfolgen, indem man 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit einem geeigneten Isothiocyanat umsetzt. Die Reaktion kann erleichtert werden, indem man ein gemeinsames Lösungsmittel für die Reaktionsteilnehmer mitverwendet, z.B. ein Amid, wie Dimethylformamid bei Rückflusstemperatur, oder ein Sulfoxyd, wie Dimethylsulfoxyd bei einer Temperatur von nicht mehr als etwa 150°.

Die allgemeine Reaktion kann durch die folgende Gleichung dargestellt werden:



in der R ebenfalls die obengenannte Bedeutung besitzt.

Beispiele für geeignete Isothiocyanate sind Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Allylisothiocyanate und dgl.

Die Isothiocyanate sind im Handel erhältlich oder können auf bekannte Weise hergestellt werden, z.B. durch Reaktion eines Amins mit CS_2 und NaOH , beschrieben in "Organic Syntheses", Band III, Seite 599 (1955), John Wiley & Sons, Inc., New York and London.

Das 6-Amino-1,3-dimethyluracil ist ebenfalls im Handel erhältlich oder kann in bekannter Weise hergestellt werden, z.B. durch Reaktion von 1,3-Dimethylharnstoff mit Äthyloxyacetat gemäss dem Verfahren von Traube aus "Ann.", Band 432, Seite 281 (1923).

Die erfindungsgemässen Thiazolopyrimidine werden vorzugsweise gemäss dem Verfahren 3 hergestellt, das sehr einfach ist und rasch fortschreitet. Das Verfahren 1 ist insofern vorteilhaft, als es keine Isolierung der bei den Verfahren 2 und 3 als Ausgangsmaterialien verwendeten

Thioharnstoff-Zwischenprodukte erforderlich macht, aber die Reinigung des Endproduktes ist bei dem Verfahren 1 schwieriger als bei den Verfahren 2 und 3. Wenn R für eine Allylgruppe steht, so ist das Verfahren 2 unvorteilhafter als die Verfahren 1 und 3, da an der Doppelbindung eine Brom-Addition stattfindet.

Die in der vorliegenden Beschreibung angeführten Beispiele für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen sollen nicht als Beschränkung der Herstellungsweise angesehen werden. Man kann die erfindungsgemässen Verbindungen z.B. auch herstellen, indem man die nicht-ringsubstituierte Uracilgruppe methyliert. Weitere Herstellungsverfahren können vom Fachmann entwickelt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden sowohl intravenös (i.v.) wie auch intraperitoneal (i.p.) in Suspensionen von Pectin und Akazien-gummi-Lösungen und in Alkohol-Wasser-Lösungen verabfolgt. Sie können auch oral oder in anderer Weise gegeben werden.

Dosierungen mit wirksamem Barbiturat-Antagonismus liegen zwischen etwa 1 und 1000 mg pro kg Körpergewicht. Sie können in Form von Tabletten, Pulvern, Kapseln, Lösungen und dgl. angewendet werden und mit bekannten festen oder flüssigen Verdünnungsmitteln, Trägern oder Hilfsmitteln, wie z.B. Maisstärke, Lactose, Talkum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Gelatine, Akazien- oder Johannisbrot-Gummi, Alkohol, Wasser, Pflanzenölen oder dgl., vermischt sein. Weitere wirksame Kombinationen der erfindungsgemässen Verbindungen lassen sich auch ableiten.

Beispiele ermitteln. Überraschenderweise wurde gefunden, dass diese Dosen dieser Verbindungen in Anwesenheit von aktiven Barbituraten ihre Toxizität verlieren und somit in Gegenwart von Barbituraten weniger toxisch scheinen als in Abwesenheit von Barbituraten.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Wenn nicht anders angegeben, sind alle genannten Teile und Prozentsätze Gew.-Teile bzw. Gew.-%.

Beispiel 1: Herstellung von 4,6-Dimethyl-2-n-propylaminothiazolo-
[4,5-d]-pyrimidin-5,7-dion mit Dimethylsulfoxyd

Eine Mischung aus 3,1 g (0,02 Mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 2,5 g (Überschuss) n-Propylisothiocyanat und 40 ccm Dimethylsulfoxyd wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren in gestossenes Eis gegossen und die sich bildende Ausfällung auf einem Filter gesammelt. Die Ausfällung wurde in Dimethylformamid gelöst, zur Adsorption der Verunreinigungen mit Kohle behandelt und dann mit Wasser ausgefällt. Es wurde ein hellbraunes Produkt erhalten, das nach dem Trocknen 1,7 g (33,5 % der Theorie) wog; $F = 121-123^{\circ}$. Analyse und Spektralmessungen ergaben, dass das Produkt 4,6-Dimethyl-2-n-propylaminothiazolo-[4,5-d]-pyrimidin-5,7-dion war.

Beispiel 2: Herstellung von 4,6-Dimethyl-2-methylaminothiazolo-[4,5-d]-pyrimidin-5,7-dion mit Dimethylsulfoxyd

Eine Mischung aus 31,0 g (0,2 Mol) 6-Amino-1,3-dimethyluracil, 20,0 g (Überschuss) Methylisothiocyanat und 400 ccm Dimethylsulfoxyd wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf etwa 50° abgekühlt und in gestossenes Eis gegossen. Die sich bildende Ausfällung wurde gesammelt und mit einer Kohle-Behandlung aus n-Butanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen wurden 27,8 g (61,5 % der Theorie) gelbe Nadeln von 4,6-Dimethyl-2-methylaminothiazolo-[4,5-d]-pyrimidin-5,7-dion erhalten.

Gemäss dem oben beschriebenen Verfahren wurden weitere Thiazolopyrimidine hergestellt. Bei Verwendung von 0,1 bis 0,2 Mol Amin wurden Ausbeuten von etwa 60 % erhalten.

Beispiel 3: Herstellung von 4,6-Dimethyl-2-äthylaminothiazolo-[4,5-d]-pyrimidin-5,7-dion mit Brom

Aus 12,1 g (0,05 Mol) 1-(2,4-Diketo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-3-äthyl-2-thioharnstoff wurde durch Zugabe von 40 ccm Chloroform eine Aufschlämmung hergestellt. In diese Aufschlämmung wurde eine Lösung von 2,6 ccm Brom in 20 ccm Chloroform gegossen, und die Mischung wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung auf Zimmertemperatur bildete sich eine Ausfällung, die gesammelt und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen wurde. Durch Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff zu dem Filtrat wurde weiteres Produkt ausgefällt. Dieser Feststoff wurde ebenfalls gesammelt und zu der ursprünglichen Ausfällung gegeben. Die gesammelten Feststoffe wurden dann mit Wasser

und Ammoniumhydroxyd vermischt und Schwefeldioxyd durch die Mischung geblasen, um Bromwasserstoff und Brom zu entfernen. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wurde gesammelt; $F = 176-177^{\circ}$. Durch Umkristallisation aus Methanol wurden weisse Nadeln erhalten, die nach dem Trocknen 8,5 g (70,8 % der Theorie) wogen; $F = 176-177^{\circ}$. Die Analyse zeigte, dass es sich um 4,6-Dimethyl-2-äthylaminothiazolo- $\bar{4},5\text{-d}$ -pyrimidin-5,7-dion handelte.

Beispiel 4: Herstellung von 4,6-Dimethyl-2-n-propylaminothiazolo- $\bar{4},5\text{-d}$ -pyrimidin-5,7-dion mit Brom

Zu einer Aufschlämmung von 5,1 g (0,02 Mol) 1-(2,4-Diketo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-3-n-propyl-2-thioharnstoff in 20 ccm Chloroform wurde eine Lösung von 1 ccm Brom in 10 ccm Chloroform gegeben. Zur Erzielung einer innigen Mischung wurden die Reaktionsteilnehmer mehrfach geschüttelt; die Mischung erwärmte sich und das unlösliche Material wurde gelöst, so dass eine klare gelbe Lösung erhalten wurde. Dann wurde die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Durch Zusatz von Tetrachlorkohlenstoff wurde ein Feststoff ausgefällt, der gesammelt wurde. Der Feststoff wurde mit Wasser vermischt, mit einer Ammoniumhydroxydlösung behandelt und mit Schwefeldioxyd durchblasen; darauf wurde der weissliche Feststoff gesammelt und sorgfältig mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wog das weissliche Material 3,6 g (70,8 % der Theorie). Es hatte einen Schmelzpunkt von $124-126^{\circ}$ und bestand aus 4,6-Dimethyl-2-n-propylaminothiazolo- $\bar{4},5\text{-d}$ -pyrimidin-5,7-dion.

Beispiel 5: Herstellung von 2-Allylamino-4,6-dimethylthiazolo-[4,5-d]-pyrimidin-5,7-dion mit Wasserstoffperoxyd

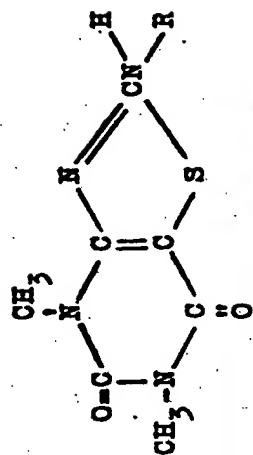
Es wurden 5,0 g (0,195 Mol) 1-Allyl-3-(2,4-diketo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-2-thioharnstoff in 100 ccm Eisessig verrührt und mit 10 ccm 30 %igem Wasserstoffperoxyd versetzt. Nach etwa 5 Minuten hatte sich der gesamte Feststoff gelöst, obwohl praktisch keine Wärme freigesetzt worden war. Nachdem weitere 5 Minuten gerührt worden war, erwärmte sich die Lösung. Sie wurde in gestossenes Eis gegossen, und nach Schmelzen des Eises wurde der Feststoff auf einem Filter gesammelt und mit Wasser gewaschen. Der weisse Feststoff wog nach dem Trocknen 4,6 g (91,1 % der Theorie) und besass einen Schmelzpunkt von 149-150°, der sich auch nach Umkristallisation aus einer kleinen Menge Dimethylformamid nicht änderte. Das Wasser-Essigsäure-Filtrat wurde mit Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht, und es konnten 0,2 g eines Feststoffes gesammelt werden (F = 147-148°), der ein ähnliches Ultraviolett-Spektrum wie das Hauptprodukt besass.

Bei Wiederholungen des obigen Verfahrens wurden für eine äquimolare Menge an Thioharnstoff nur die Hälfte der Menge an Essigsäure und Peroxyd verwendet, ohne dass die Ausbeute beeinträchtigt wurde.

Gemäss den Verfahren der obigen Beispiele wurden weitere Thiazolopyrimidine hergestellt. Die analytischen Werte dieser Verbindungen sind in der Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Analyse von Thiazolopyrimidinen der Formel



R	Schmelzpunkt, °C	Empirische Formel	Analyse, %			
			C	H	N	S
CH ₃	204-205	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	42,47	4,46	24,76	14,17
			42,39	4,49	24,52	14,11
C ₂ H ₅	176-177	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	44,99	5,03	---	13,34
			44,98	4,86	---	13,40
Allyl	149-150	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	47,61	4,79	---	12,71
			47,48	4,77	---	12,36
C ₃ H ₇	121-123	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	47,23	5,55	---	12,61
			46,88	5,49	---	12,45
C ₄ H ₉	96-98	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	49,24	6,01	---	11,95
			49,08	6,06	---	11,77

109810/2248

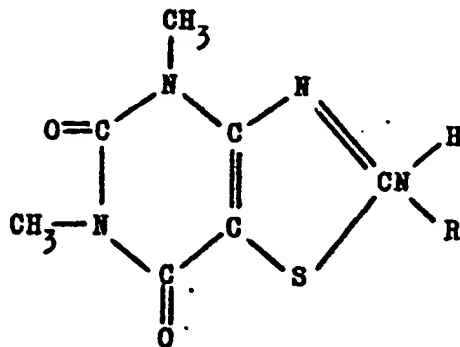
Die antidepressive Wirkung der erfindungsgemässen Thiazolopyrimidine auf das zentrale Nervensystem (Barbiturat-Antagonismus) zeigt sich bei Versuchen zum Schutze von Mäusen gegen tödliche Dosen an Pentobarbitalnatrium. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Tabellen II und III zusammengefasst, in denen die erfindungsgemässen Verbindungen sieben zu Kontrollzwecken herangezogenen bekannten Antidepressionsmitteln für das zentrale Nervensystem gegenübergestellt werden. Bei diesen Vergleichsversuchen, die eine Modifizierung des von Kimura und Richards in "Arch.Intern.Pharmacodyn.", Band 110, Seiten 29-42 (1957), beschriebenen Verfahrens darstellen, wird ermittelt, ob die Testverbindungen die Fähigkeit besitzen, die Wirkung einer tödlichen Barbiturat-Dosis aufzuheben. Das Weiterleben oder der Tod des Versuchstieres nach Verabfolgung einer tödlichen Barbiturat-Dosis und anschliessender Verabreichung einer Probedosis der Testverbindung dient als Bezugspunkt für die Bestimmung der in den Tabellen als BAD_{50} (Dosis mit mittlerem Barbiturat-Antagonismus) bezeichneten Werte. Der Sicherheitsbereich der Testverbindung ergibt sich aus dem Verhältnis von LD_{50} (mittlere lethale Dosis) zu der Dosis mit mittlerem Barbiturat-Antagonismus.

Die Werte von LD_{50} und BAD_{50} wurden ermittelt, indem die Mäuse mit wenigstens drei logarithmisch abgestuften Dosierungen der einzelnen Verbindungen behandelt wurden, wobei für jede Dosierung 10 Mäuse verwendet wurden; die Berechnung erfolgte gemäss dem Verfahren von Miller et al aus "Proc.Soc'y.Exper.Biol. and Med.", Band 57, Seite 261 (1944).

Die tödliche Dosis des verabfolgten Barbiturats war LD_{90-100} (d.h. zur Tötung von wenigstens 9 der 10 Mäuse erforderliche Menge) oder 126 mg/kg Körpergewicht.

Tabelle II

Barbiturat-Antagonismus von Thiazolopyrimidinen (mg/kg bei Mäusen)



<u>R</u>	<u>LD₅₀ i.p.</u>	<u>BAD₅₀ i.p.</u>	<u>$\frac{LD_{50}}{BAD_{50}}$</u>
CH ₃	92	8,6	10,6
C ₂ H ₅	27,5	9,3	2,95
Allyl	530	7,2	73,6
C ₃ H ₇	250	17,6	14,2
C ₄ H ₉	285*	49	5,8

* Drei Tiere für jede Dosierung

109810/2248

Tabelle III

Kontroll : CNS-Antid pressionsmittel (mg/kg bei Mäusen)

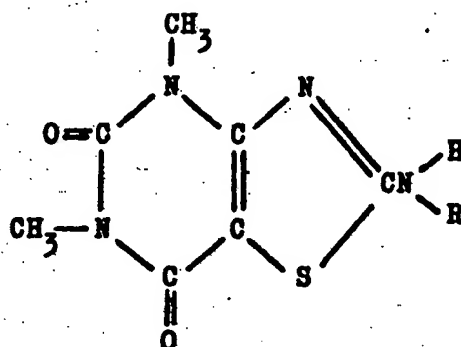
<u>Name</u>	<u>LD₅₀ i.p.</u>	<u>BAD₅₀ i.p.</u>	<u>LD₅₀/BAD₅₀</u>
Picrotoxin	9,2	4,8	1,9
"Megimide" (Bemegride)	36	24	1,5
"Metrazol" (Pentylentetrazol)	90	39	2,3
"Ritalin" (Methylphenidat)	96,5	inaktiv bei 10-150	---
"Emivan" (Ethamivan)	37	inaktiv bei bei 10-200	---
Coffeincitrat	540	inaktiv bei 35-500	---
Nikethamid	245	inaktiv bei 150-300	---

Aus den Ergebnissen der obigen Tabellen ist ersichtlich, dass vier der erfindungsgemässen Verbindungen wirksamer sind als fünf der sieben Kontrollverbindungen. Von grosser Bedeutung ist, dass fünf erfindungsgemässe Verbindungen bessere Sicherheitsbereiche aufweisen als die Kontrollverbindungen und dass drei erfindungsgemässe Verbindungen einen Sicherheitsbereich von mehr als 10 besitzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann modifiziert und variiert werden. Es ist z.B. möglich, andere gemeinsame Lösungsmittel als Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd zur Umsetzung von 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit Isothiocyanat bei Herstellung der für die erfindungsgemäßen Thiazolopyrimidine verwendeten Uracilthioharnstoff-Zwischenprodukte anzuwenden und das Produkt in anderer Weise als durch Umkristallisation aus Methanol oder Butanol zu reinigen. Reaktionstemperatur, Reaktionsdauer und Verhältnis der Reaktionsteilnehmer zueinander können ebenfalls modifiziert werden. Bei Herstellung der Thiazolopyrimidine werden die Reaktionsteilnehmer im allgemeinen in etwa äquimolaren Mengen oder mit einem Überschuss an Isothiocyanat, Brom oder Wasserstoffperoxyd bei Rückflusstemperatur umgesetzt. Weitere geeignete Verfahren zur Herstellung der als Ausgangsmaterialien verwendeten Uracilthioharnstoffe können der gleichlaufenden USA-Patentanmeldung 849 890/(deutsche Anmeldung/ vom gleichen Tage) entnommen werden. Ein Thiazolopyrimidinpräparat mit gutem Barbiturat-Antagonismus kann in jeder beliebigen, zur Verabreichung geeigneten Form hergestellt und auch mit anderen als den obengenannten festen oder flüssigen Verdünnungsmitteln, Trägern oder Hilfsmitteln vermischt werden. Die Präparate können zum Wiederbeleben von Tieren oder Menschen verwendet werden, die eine Überdosis an Barbituraten, Sedativa oder Hypnotika, wie z.B. Pentobarbitalnatrium, Phenobarbital, Phenobarbitalnatrium, Chlorahydrat oder dgl., eingenommen haben.

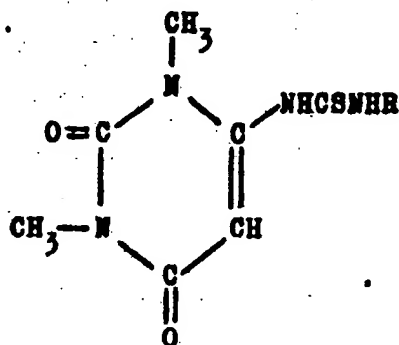
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Thiazolopyrimidineder Formel:



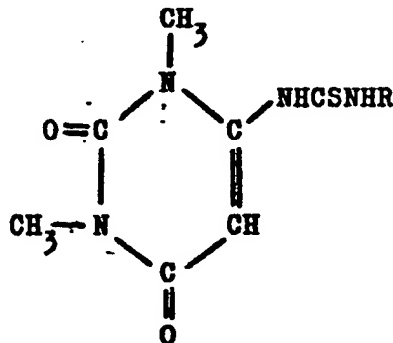
in der R für einen niedrigen Alkylrest mit 1 bis etwa 4 Kohlenstoffatomen oder einen Allylrest steht.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für einen Methyl-, Äthyl-, Allyl-, Propyl- oder Butylrest steht.
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Uracilthioharnstoff der Formel:



in der R die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, mit Wasserstoffperoxyd umgesetzt.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Uracilthioharnstoff der Formel:



in der R die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, mit Brom umgesetzt.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 6-Amino-1,3-dimethyluracil mit einem Isothiocyanat der Formel RNCS, in der R die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, und mit Dimethylsulfoxyd bei Rückflusstemperatur umgesetzt.
6. Heilmittel, enthaltend eine Verbindung gemäss Anspruch 1 und 2.

Der Patentanwalt:

109810/2248